

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **01158350 A**

(43) Date of publication of application: **21.06.89**

(51) Int. Cl.

G01N 31/22

(21) Application number: **62316188**

(22) Date of filing: **16.12.87**

(71) Applicant: **EIKEN KAGAKU KK**

(72) Inventor: **KOSAKA YUZO
KUNII HITOSHI**

(54) DRY ANALYTICAL MATERIAL

(57) Abstract:

PURPOSE: To reduce clogging, to rapidly perform a test and to perform manufacturing by a simple method, by imparting an asymmetric shape having a plane respectively equipped with perforated parts respectively having large and small pore sizes to a non-fibrous porous carrier and allowing both perforated parts to communicate with each other.

CONSTITUTION: A non-fibrous porous carrier is prepared from material quality such as polysulfone or polyamide. The pore size of the dense surface (plane equipped with a perforated part having a small pore size) thereof is determined on the basis of the size of

an obstruction substance to be caught but generally selected from a range of $0.01W10\mu m$. The ratio of the average pore size of the dense surface and that of a rough surface is generally selected from a range of $1:(10W10^3)$. Next, a dry analytical material is prepared by impregnating or coating this carrier with a solution or dispersion of a reagent component in water or methanol before drying. Analysis is performed by a method wherein a small amount of a liquid specimen is deposited on either one of the dense and rough surfaces of the analytical material in a spot form and allowed to stand for a definite time to be diffused and, thereafter, the hue appearing on the side opposite to the liquid specimen deposited surface is observed.

COPYRIGHT: (C)1989,JPO&Japio

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平1-158350

⑪ Int. Cl.⁴
G 01 N 31/22

識別記号
1 2 1

庁内整理番号
F-8506-2G

⑬ 公開 平成1年(1989)6月21日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 乾式分析材料

⑮ 特 願 昭62-316188

⑯ 出 願 昭62(1987)12月16日

⑰ 発 明 者 高 坂 勇 造 東京都足立区梅田8-12-1

⑱ 発 明 者 国 井 均 千葉県船橋市本町4-14-16

⑲ 出 願 人 栄研化学株式会社 東京都文京区本郷1丁目33番8号

明 細 書

1. 発明の名称

乾式分析材料

2. 特許請求の範囲

1) 液体中の成分を測定あるいは検出するための試薬成分が非繊維質多孔性担体に担持されてなる乾式分析材料において、非繊維質多孔性担体が小さい孔径の開孔部を備えた平面と大きい孔径の開孔部を備えた平面を有する高度に非対称性の形状を備えかつ両開孔部は連通していることを特徴とする乾式分析材料

2) 小さい開孔部と大きい開孔部の平均孔径の比が1:10~1:1000であることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の乾式分析材料

3) 全血を分析対象用試料とするものであることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の乾式分析材料

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は、液体、中でも尿、血液、髄液等に代

表される液体に含まれる成分を分析するための乾式分析材料に関するものである。

[従来技術]

液体中成分の試験を迅速かつ簡便に行なうことを目的として、浸漬・読み取り方式の試験片が開発された。この試験片は、濾紙等の吸水性担体に分析用試薬成分を担持させてなるもので、基本的には使用にあたって液体試料と接触させるだけで分析を行ないうる。

このような試験片の応用例の一つとして、例えば米国特許第3092465号のように試験片表面を特殊な膜で覆うことによって全血等の固形成分を多量に含む液体試料の分析を可能としたものが知られている。全血を試料とする場合には、赤血球に代表される有色物質あるいは化学的に活性な物質による妨害を除去することが、高精度な測定の必須条件となる。前記米国特許における特殊な膜は、赤血球等を物理的に除去するものとして機能している。この膜の利用によりグルコース以外に尿酸、尿素窒素、クレアチニン等の低分子

物質の測定が可能となる。

全血を試料としうる試験片としては、前記米国特許の他、特公開58-45599、同58-18628、特開昭56-24576及び同57-66359等のようないわゆる多層分析要素も知られている。これら多層分析要素は、液体不透過性支持体上に検知層、遮蔽層、展開層等を積層した構造を持ち、多孔性媒体、親水性化繊維、繊維性物質等からなる展開層において赤血球等妨害物質が捕捉されるようになっている。

〔従来技術の問題点〕

前記米国特許における膜は半透性のものであるため、高分子物質も固形成分とともに捕捉してしまう。したがって該特許に開示された技術を応用して高分子物質を測定することは困難である。

一方多層分析要素においては、血球成分等の固形物質や蛋白成分等の巨大分子による展開層の目詰まり防止が最大の課題となる。目詰まり防止対策としては、有機ポリマー粒子の三次元格子構造物の利用（特開昭55-90859）や無機物質

の核と親水性の外殻からなる核殻多層粒子構造の利用（特開昭58-123458）等が知られているが、構造物の製造工程が複雑となり、また一定の空隙容積の確保が難しい等の問題を有する。

また多層分析要素は、機械的強度の確保等を目的として一般に液体不透過性の支持体に親水性バインダーを利用して各層を積層することにより製造される。しかし利用される支持体は、ポリエチレンテレフタレート、ポリカーボネート、あるいはポリスチレン等本来は疎水性の材料であるために、何らかの手段で親水性化しなければ前記親水性バインダーと組み合わせることはできない。そのため支持体の親水性化処理という工程の付加により、製造がより複雑なものになってしまうのである。

〔発明の目的〕

本発明は、固形成分や巨大分子等による目詰まりが少なく、しかも迅速な試験が可能であり、かつ簡便な方法で製造することが可能な乾式分析材料の提供を目的としている。

〔発明の構成〕

本発明は、液体中の成分を測定あるいは検出するための試薬成分が非繊維質多孔性担体に担持されてなる乾式分析材料において、非繊維質多孔性担体が小さい孔径の開孔部を備えた平面と大きい孔径の開孔部を備えた平面を有する高度に非対称性の形状を備えかつ両開孔部は連通していることを特徴とする乾式分析材料である。

本発明では、非繊維質多孔性担体として小さい孔径の開孔部を備えた平面（以下密面と呼称する）と大きい孔径の開孔部を備えた平面（以下粗面と呼称する）とを有する高度に非対称性の形状を備え、かつ両開孔部は連通しているものが利用される。このような非繊維質多孔性担体は、ポリサルフォン、ポリアミド、ポリイミド、ポリカーボネート、ポリスチレン、あるいはポリアリーレヒドライド等の材質で製造されたもの（特開昭56-154051等参）が適当である。特にプランズウィック・インターナショナル社から販売されている一連のBTS（商品名）フィルターは、

密面における平均開孔径が $0.1 \sim 0.45 \mu\text{m}$ 、粗面における平均開孔径が $10 \sim 20 \mu\text{m}$ と非常に高度な非対称性を有するポリサルフォン製多孔体であり、本発明による乾式分析材料の好適な素材となる。

本発明における非繊維質多孔性担体の密面における開孔径は、目的とする液体試料中の捕捉すべき妨害物質の大きさ、媒質の粘性等物理的性状、そして分析対象物質の分子量等をもとに決定されるが、一般的には $0.01 \sim 10 \mu\text{m}$ の範囲から選択される。また密面と粗面の開孔部の平均孔径の比は、密面における開孔径と同様に種々の条件を考慮のうえ設定されるものであるが、一般的に $1:10 \sim 1:1000$ の範囲から選択される。なお非繊維質多孔性担体内における孔径の変化は、連続的であっても段階的であってもかまわない。

ここで本発明の一例として全血を試料とする乾式分析材料を想定し、非繊維質多孔性担体の各パラメーターを設定してみると次のようになる。すなわち、密面における開孔径は血球の完全な捕捉のために上限を $5 \mu\text{m}$ 程度、下限は $0.1 \mu\text{m}$ 程度とす

特開平1-158350 (3)

ると良い。また平均孔径の比は経質である血清の粘度等を考慮すると、1:20~1:200程度が好ましい。

本発明における試薬成分としては、従来種々のタイプの試験片に応用されきた試薬系と同じものを利用し得る。

本発明による乾式分析材料は、例えば次のようにして得ることができる。つまり、非繊維質多孔性担体に試薬成分を適当な溶媒に溶解あるいは分散させたものを含浸または塗布した後乾燥させることにより調整するのである。このとき試薬成分の安定性や溶解性等の問題を解消するために、含浸工程を2段階以上にしたりあるいは密面と粗面の両面に異なる試薬成分を塗布したりすることも可能である。使用する溶媒は、非繊維質多孔性担体の構造を変形あるいは崩壊させないものを選択する。一例を挙げると、ポリサルフォンを非繊維質多孔性担体とするときには水、メタノール、エタノール、アセトン、ブチルセロソルブ、及びヘキサン等を利用すると良い。

つき更に詳細に説明する。

【実施例】

実施例1. グルコース分析材料

密面の開孔部の平均孔径約0.1 μ m、粗面の開孔部の孔径約10~20 μ m、厚さ125 μ mのポリサルフォン製非繊維質多孔性担体〔ブランズウィック・インターナショナル社製、B T S D 100（商品名）〕に下記の溶液を含浸後真空乾燥した。得られた試薬担持非繊維質多孔性担体を10×10mmの正方形に裁断してグルコース分析材料とした。

本含浸用溶液

グルコースオキシダーゼ	9000 U
ペルオキシダーゼ	2500 U
4-アミノアンチピリン	0.3 g
N-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)- α -トルイジン	
ナトリウム塩	1.45 g
0.5Nクエン酸緩衝液 (pH6.0)	25 ml
ポリビニルピロリドン	1 g
精製水	23 ml

本発明による乾式分析材料を使用する分析は、例えば次のように行なわれる。すなわち、乾式分析材料の密面か粗面のいずれか一方に少量の液体試料を点着し、一定時間放置して拡散させた後液体試料点着面とは反対側に現れる色調を観察することによって行なわれる。このとき試料として全血を用いる場合には、粗面側を点着面とするとより強い発色を得ることができる。色調の観察は、反射調光法等の機械的手段を利用する方法の他、予め作成しておいた標準色調表と肉眼的に対比させる方法等によって行なうこともできる。

【発明の作用】

本発明において、非繊維質多孔性担体は試薬成分の担体であるとともに、その中に存在する特定の条件の連通孔により効果的に妨害物質を捕捉する作用を有する。2つの平面に各々異なる孔径の開孔部を設けることによって、目詰まりの起こりにくい良好な浸透性と、妨害物質の確実な捕捉とを同時に実現することが可能となったのである。

以下実施例に基づいて本発明の乾式分析材料に

を混合したもの

○測定例

実施例1で得たグルコース分析材料を用いて、実際に全血中のグルコース濃度を測定した。液体試料として109、208、421、及び813mg/dlのグルコースを含むヒト全血を利用し、全血5 μ lを分析材料の粗面側に点着し2分後に密面側に現れた色調を700nmにおける反射光測定で計測することにより分析を行なった。なお各試料のグルコース濃度は、グルコースアナライザー（イエロー・スプリング・インストルメンツ社製、モデル23A）で測定したものである。結果は第1図に示すとおりである。

実施例2. コレステロール分析材料

密面の開孔部の平均孔径約0.15 μ m、粗面の開孔部の孔径約10~20 μ m、厚さ125 μ mのポリサルフォン製非繊維質多孔性担体〔ブランズウィック・インターナショナル社製、B T S D 450（商品名）〕に下記の溶液を含浸後真空乾燥した。得られた試薬担持非繊維質多孔性担体を10×10mmの正

力形に裁断してコレステロール分析材料（以下本発明品とする）とした。

※ 含有用溶液

コレステロールオキシダーゼ	500 U
コレステロールエステラーゼ	4500 U
ベルオキシダーゼ	460 U
0.5%トリトンX-100	3 ml
0.5Mリン酸緩衝液 (pH7.0)	2 ml
4-アミノアンチピリン	33 mg
N-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-3,5-ジメトキシ	
アニリンナトリウム塩	90 mg

を混合したもの

○ 比較例

実施例2の非繊維質多孔性担体にかえて約0.45 μ mの孔径を有し、密面と粗面とを持たない対称性のセルロース重合エステル型メンブランフィルター【日本ミリポアリミテッド社製、HAWP（商品名）】を用い、同様の操作により比較試験用コレステロール分析材料（以下比較品とする）を得

した。

以上のように本発明による乾式分析材料は、特に全血等を試料とする液体中成分の分析において極めて有用なものである。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明によるグルコース分析材料を用いて得られたグルコース含有血液の分析結果を示すグラフである。なお縦軸は反射光学濃度を、横軸は血液中のグルコース濃度を示す。

特 許 出 願 人
榮研化学株式会社

た。

本発明品の粗面、及び比較品の一面とに様々なコレステロール濃度を有するヒト全血を5 μ l点滴し、性能を比較した。その結果本発明品では点滴後30秒で血液は円上に拡散・浸透し、1分後には密面側にコレステロール濃度に対応した強さの青紫色の発色が観察された。一方比較品では、点滴後5分経過した後も血液は完全に吸収されず、また反対側の面には5～10秒後に血球成分による着色が現れコレステロールに起因する青紫色の発色を観察することは極めて困難であった。

【発明の効果】

実施例からも明らかなように、本発明による乾式分析材料は、多層分析要素に比べてはるかに簡便な操作により調整することができる。

また本発明の乾式分析材料によれば、測定例からも明らかなように全血等を試料として高精度な測定が可能となる。

更に本発明の乾式分析材料は、比較例からも明らかなように、目詰まりに対して明瞭な改善を示

第 1 図

